

JP 49-116218

Title: Production Method of Isotonic Aqueous Solution Comprising Chlorhexidine

Claim

A production method of an isotonic aqueous solution comprising chlorhexidine or an acidic salt thereof, which comprises adding, for the production of an isotonic aqueous solution comprising chlorhexidine or an acidic salt of chlorhexidine, a lower aliphatic monocarboxylic acid, an aliphatic oxymonocarboxylic acid or an acidic amino acid salt to isotonize the solution.

Example 1

After sodium acetate (15g) and potassium acetate (2g) are dissolved in purified water (about 0.8L), 20% (w/v) chlorhexidine digluconate solution (0.3ml) is added to the total amount of 1 L, and the mixture is sterilized by filtration.

Example 2

After 70% (w/v) sodium lactate solution (28g) is dissolved in purified water (about 0.8L), 20% (w/v) chlorhexidine digluconate (0.3ml) is added thereto to the total amount of 1 L, and the mixture is sterilized by filtration.

Example 3

After sodium glutamate (29g) is dissolved in purified water (about 0.8L), 20% (w/v) dichlorhexidine gluconate solution (0.3ml) is added thereto to the total amount of 1 L, and the mixture is sterilized by filtration.

Example 4

After sodium gluconate (32g) is dissolved in purified water (about 0.8L), 20% (w/v) chlorhexidine digluconate (0.3ml) is added thereto to the total amount of 1 L, and the mixture is sterilized by filtration.



(2,000円)

① 日本国特許庁

公開特許公報

特 許 願

昭和48年3月13日

特許庁長官 三宅 幸夫 殿

1. 発明の名称

クロルヘキシジンを含む等張水溶液の製造法

2. 発明者

住所 兵庫県西宮市上甲東園1丁目5番
氏名 吉田 正雄 (外2名)

3. 特許出願人

住所 大阪府大阪市北区北同心町1丁目
氏名 千寿製薬株式会社 (外0名)

4. 代理人

住所 大阪市西区江戸堀北通2丁目32番地 (電話 大阪 (06) 441-1816
444-4530)
氏名 (4073) 井理士 安達 世 殿 (外2名)

① 特開昭 49-116218

④ 公開日 昭49.(1974)11.6

② 特願昭 48-29163

② 出願日 昭48.(1973)3.13

審査請求 未請求

(全3頁)

庁内整理番号

⑤ 日本分類

6224 44

30 C41

6224 44

30 C01

明 細 書

1. 発明の名称 クロルヘキシジンを含む等張水溶液の製造法

2. 特許請求の範囲

クロルヘキシジンまたはクロルヘキシジン酸塩を含む等張水溶液を製造するに当たり、低級脂肪酸モノカルボン酸、脂肪酸オキシモノカルボン酸または酸性アミノ酸塩を加えることにより等張化することとを特徴とするクロルヘキシジンまたはその酸塩を含む等張水溶液の製造法。

3. 発明の詳細な説明

本発明は広い抗菌スペクトルと強力な持続的殺菌作用を有し、毒性が極めて低いクロルヘキシジンまたはその酸塩を含む水溶液を等張化しかつ生理的陽イオン濃度にするための方法に係る。

英国 I.C.I. 社の研究室で研究、合成された新しい型の殺菌剤であるクロルヘキシジンは、抗菌スペクトルが広く、グラム陽性、陰性両菌に有効で、強力な抗菌力と持続性殺菌作用による

予防効果の優秀性が数多くの基礎実験および臨床実験によつて認められている。

また、その適応性において、手指、皮膚、手術部位の皮膚、粘膜面等の消毒から医療器具の消毒、更に化膿性創傷、泌尿器科、産婦人科そして耳鼻科においてその殺菌力が利用されている。また、眼科領域においてもクロルヘキシジンの緑膿菌を含む広範囲の抗菌スペクトルおよびその低毒性のため結膜囊内の消毒および手術前後の前眼部面の殺菌に用いられるようになった。

近年、涙液の生体物理化学的特性の探索および角膜生理の研究が進むにつれて、理想的点眼液の条件として正常涙液と同じ浸透圧、pH および陽イオン濃度が必要とされてきた。この三つの条件は、いずれも前眼部組織の結膜、角膜の微細表面構造を維持し、眼の生理学的特性を維持するのに必要な条件であり、更には角膜に対する刺激作用を避け、栄養、酸素などの膜透過を良好にし、透明組織の最も重要な要因であ

る含水量を正常値に保持する必要がある。

近年、脚光をあびてきたコンタクトレンズの装填、保存溶液も常に前眼部組織に接触するために上記点眼液と同様の取り扱いと解釈が当然必要である。従つて、点眼液およびコンタクトレンズ液の製造に当たり、殺菌剤としてクロルヘキシジンを使用することが考えられるが、この場合クロルヘキシジンまたはその酸塩は上記各液中に存在する陰イオンと結合して水に不溶もしくは難溶性の塩を形成して、上記液の白濁または沈澱を生ぜしめるものが多く、点眼液またはレンズ液を作るのに必要な成分である各種塩類での等張化溶液にクロルヘキシジンまたはその酸を加えることはできなかつた。

本発明者等は上述した如き欠点を有するクロルヘキシジンまたはその酸塩（例えばジ・グルコン酸塩がある）の等張水溶液の製造に関し鋭意研究した結果、クロルヘキシジンまたはその酸塩含有水溶液に低級脂肪族モノカルボン酸、脂肪族オキシモノカルボン酸または酸性アミノ

酸塩を加えると、沈澱ないしは白濁を生じないことを見出し、点眼液およびコンタクトレンズ液にクロルヘキシジンまたはその酸塩を含有させることに成功した。

上記低級脂肪族モノカルボン酸、脂肪族オキシモノカルボン酸または酸性アミノ酸の使用量は、クロルヘキシジンまたはその酸塩を加えんとする等張無機塩溶液または等張緩衝液中に存在し、沈澱または白濁を生ぜしめる成分の濃度によつて変化するが、一般に0.001～0.1重量%でよく、好ましくは0.003～0.05重量%である。

下表Iは種々の塩類溶液にジ・グルコン酸クロルヘキシジン0.1%および0.05%を添加したとき（室温）、4℃および40℃で1ヵ月保持したときの経時変化を見たものである。

表 I

	食塩価	ジグルコン酸クロルヘキシジン(%)	室温での即時白濁	4℃で1ヵ月間放置	40℃
塩化ナトリウム 0.9%	0.9	0.1	—	+	+
塩化ナトリウム 0.9	0.9	0.05	—	+	+
塩化カリウム 1.19	0.9	0.1	—	+	+
硫酸ナトリウム 1.61	0.9	0.1	+	+	+
リン酸/水素2ナトリウム (1/2H ₂ O) 4.45	0.9	0.1	+	+	+
ヨウ化カリウム 2.59	0.9	0.1	—	+	+
クエン酸ナトリウム 3.02	0.9	0.1	+	+	+
安息香酸ナトリウム 2.25	0.9	0.1	+	+	+
コロイドチン硫酸ナトリウム 1.0	—	0.1	+	+	+
酢酸カリウム 1.53	0.9	0.1	—	—	—
酢酸カリウム 3.06	1.8	0.1	—	—	—

プロピオン酸ナトリウム 1.47	0.9	0.1	—	+	+
プロピオン酸ナトリウム 1.47	0.9	0.05	—	—	—
乳酸ナトリウム 1.72	0.9	0.1	—	—	—
乳酸ナトリウム 3.44	1.8	0.1	—	—	—
グルコン酸ナトリウム 6.34	1.8	0.1	—	—	—
グルクロン酸ナトリウム 7.12	1.8	0.1	—	—	—
アスパラギン酸カリウム 5.94	1.8	0.1	—	—	—
グルタミン酸ナトリウム 5.67	1.8	0.1	—	—	—

+ 沈澱物または白濁

— 無色透明

上表より無機塩またはクエン酸、安息香酸塩は食塩価0.9以下で沈澱物を生ずるが、低級脂肪族モノカルボン酸塩（例えば酢酸カリウム）、脂肪族モノオキシカルボン酸塩（例えば、乳酸ナトリウム、グルコン酸ナトリウム）および酸性アミノ酸塩（例えばアスパラギン酸カリウム、グル

タミン酸ナトリウム)などは食塩価 $1/5$ まで加えても変化がない。また低級脂肪酸モノカルボン酸塩であるプロピオン酸ナトリウムを食塩価 0.9 としたとき、クロルヘキシジン、ジ-グルコン酸塩 0.1% では沈澱するが、 0.05% 以下では変化がなく、実際に保存剤として通常使用する濃度から見てもプロピオン酸塩を等酸化剤として十分使用できる。

以下、実施例を挙げて本発明を説明する。

実施例 1

酢酸ナトリウム $1.5g$ および酢酸カリウム $2g$ を精製水約 $0.8L$ に溶解後、 20% (w/v)のジ-グルコン酸クロルヘキシジン液 $0.3ml$ を加え、全量 $1L$ とし無菌的に μ 過して製する。

実施例 2

70% (w/v)乳酸ナトリウム液 $2.5g$ を精製水約 $0.8L$ に溶解後、これに 20% (w/v)のジ-グルコン酸クロルヘキシジン $0.3ml$ を加え、全量 $1L$ とし無菌的に μ 過して製する。

実施例 3

特開 昭49-116218 (3)

グルタミン酸ナトリウム $2.9g$ を精製水約 $0.8L$ に溶解後、これに 20% (w/v)グルコン酸-ジ-クロルヘキシジン液 $0.3ml$ を加え、全量 $1L$ とし、無菌的に μ 過して製する。

実施例 4

グルコン酸ナトリウム $3.2g$ を精製水約 $0.8L$ に溶解後、これに 20% (w/v)ジ-グルコン酸クロルヘキシジン $0.3ml$ を加え、全量 $1L$ とし、無菌的に μ 過して製する。

特許出願人 千寿製薬株式会社

代理人 安 達 世 股

同 安 達 光 雄

同 安 達 智

5. 添附書類目録

- | | | |
|-----------|-----|------|
| (1) 明 細 書 | 1 通 | |
| (2) 委 任 状 | 1 通 | |
| (3) 図 面 | 1 通 | /行削除 |
| (4) | | |

6. 前記以外の発明者、特許出願人または代理人

(1) 発 明 者

住所 兵庫県神戸市灘区鶴甲2丁目11番 2字削除
氏 名 岩 田 修 造 1-504

住所 大阪府豊中市東豊中町5丁目2番
氏 名 緒 方 一 美 139-402

(2) 代 理 人

住所 大阪市西区江戸堀北通2丁目32番地
氏 名 (5969) 弁 理 士 安 達 光 雄 10字
住所 大阪市西区江戸堀北通2丁目32番地
氏 名 (6890) 弁 理 士 安 達 智 10字